

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

THÈSE

POUR LE

N°
234

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

Yves-Corentin-Marie STÉPHAN

né le 7 septembre 1905 à Tréméoc (Finistère)

Présentée et soutenue publiquement le **- 8 JUIL 1942** 1942

**L'implantation sous-cutanée
de la cortine de synthèse
dans le traitement de la maladie d'Addison**

Président : M. LOEPER, Professeur

PARIS

Librairie LOUIS ARNETTE

2, rue Casimir-Delavigne

1942

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **STEPHAN.**

Prénoms : **Yves - Corentin - Marie.**

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

STEPHAN (Yves - Corentin - Marie). — L'implantation sous-cutanée de la cortine de synthèse dans le traitement de la maladie d'Addison. — *Paris, Librairie Arnette, 1942, in-8°, 76 p., 4 fig.*

Th. méd. (Et.), Paris, 1942,
n°

STEPHAN (Yves - Corentin - Marie). — L'implantation sous-cutanée de la cortine de synthèse dans le traitement de la maladie d'Addison. — *Paris, Librairie Arnette, 1942, in-8°, 76 p., 4 fig.*

Th. méd. (Et.), Paris, 1942,
n°

STEPHAN (Yves - Corentin - Marie). — L'implantation sous-cutanée de la cortine de synthèse dans le traitement de la maladie d'Addison. — *Paris, Librairie Arnette, 1942, in-8°, 76 p., 4 fig.*

Th. méd. (Et.), Paris, 1942,
n°

STEPHAN (Yves - Corentin - Marie). — L'implantation sous-cutanée de la cortine de synthèse dans le traitement de la maladie d'Addison. — *Paris, Librairie Arnette, 1942, in-8°, 76 p., 4 fig.*

Th. méd. (Et.), Paris, 1942,
n°

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

Yves-Corentin-Marie STÉPHAN
né le 7 septembre 1905 à Tréméoc (Finistère)

Présentée et soutenue publiquement le.....1942

**L'implantation sous-cutanée
de la cortine de synthèse
dans le traitement de la maladie d'Addison**

Président : M. LOEPER, Professeur

PARIS

Librairie LOUIS ARNETTE
2, rue Casimir - Delavigne

1942

I. PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	N...
Pathologie chirurgicale	QUENU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BÉNARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique Médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	PASTEUR-VALLERY-
	RADOT.
	HARVIER.
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Clinique des maladies des enfants	Robert DEBRE.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	LAIGNEL - LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	MONDOR.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	CADENAT.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	PORTES.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LEVEUF.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	BROCQ.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
	DOGNON.
	GIROUD.
	HAZARD.
	JAYLE.
Professeurs sans chaire	JOANNON.
	OLIVIER.
	VERNE.
	SANNIE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY	Pathologie médicale.
BERNARD (E.).	Pathologie médicale.
BEZANÇON (J.).	Hydrologie.
BONNET	Bactériologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BROUET	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CACHERA	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.
COSTE	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger)	Urologie.
DELARUE	Anatomie pathologique.
DELAY	Pathologie médicale.
DEGREZ (H.)	Physique.
DESOILLE	Médecine légale.
DIGONNET	Obstétrique.
DOGNON	Physique.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.
FUNCK-BREN- TANO	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.
GARCIN	Pathologie médicale.
M ^{lle} GAUTHIER- VILLARS ...	Anatomie pathologique.

MM.

DE GENNES ...	Pathologie médicale.
HAGUENAU ...	Pathologie médicale.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOL .	Obstétrique.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LENÈGRE	Pathologie médicale.
M ^{lle} J. LÉVY ..	Pharmacologie.
MARCHAL	Pathologie médicale.
MÉNÉGAUX ...	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET ...	Pathologie médicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PATEL	Pathologie chirurgicale.
PETIT-DUTAIL- LIS	Pathologie chirurgicale.
RENARD	Ophtalmologie.
RICHET	Physiologie.
SÈNEQUE	Pathologie chirurgicale.
SICARD	Pathologie chirurgicale.
SOULIE	Pathologie médicale.
SUREAU	Obstétrique.
TURPIN	Pathologie médicale.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
CHAILLEY-	
BERT	Physiologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER .	Pathologie chirurgicale.
HUGUENIN ...	Anatomie pathologique.

MM.

LE LORIER ...	Obstétrique.
NEVEU-	
LEMAIRE ...	Parasitologie.
PIEDELIEVRE .	Médecine légale.
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale.
BRULÉ.		GATELLIER.	
CHABROL.		DE GAUDART	
CHEVALLIER.		D'ALLAINES.	
LAROCHE (G.).		MOULONGUET.	
LIAN.		MOURE.	
MOREAU.			
SÉZARY.			
MM.	} Clinique obstétricale.		
ECALLE.			
VIGNES.			

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE VENEREE DE MON PERE

A qui je dois tout.

*Très pieusement, avec l'éternel souvenir de
sa tendresse perdue.*

A MA MERE

Envers qui j'ai la plus lourde dette de reconnaissance.

Qu'elle veuille trouver ici la marque la plus touchante de mon profond amour filial.

A MA FEMME

*Ses sacrifices et sa haute compréhension
m'ont permis de poursuivre mes études jusqu'au
bout.*

*Qu'elle trouve ici l'expression de mon grand
amour.*

A MON FILS

A MES SCEURS

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

MEIS ET AMICIS

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER

Professeur de Clinique Médicale
Commandeur de la Légion d'Honneur
Membre de l'Académie de Médecine

*Qui m'a fait l'honneur d'accepter la prési-
dence de cette thèse.*

Hommage de mon profond respect.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BARIETY

Chevalier de la Légion d'Honneur

A qui je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour la bienveillance constante qu'il m'a témoignée en toutes circonstances et pour les conseils éclairés qu'il m'a prodigués pour la construction de ce travail dont il a bien voulu me suggérer le sujet et me fournir les éléments.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DE GENNES

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui m'a toujours reçu avec tant de distinction bienveillante et dont l'aide m'a été si précieuse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GIROUD

Qui m'a fourni une documentation très utile.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AUVIGNE

Directeur de l'Ecole de Médecine et de Pharmacie de Nantes

A MES MAITRES

DANS LES HOPITAUX DE NANTES

INTRODUCTION

Nous désirons, dans ce travail, dégager l'essentiel de la Chimie et de la Physiologie des hormones cortico-surrénales et voir les effets et la place de l'implantation sous-cutanée de comprimés d'acétate de désoxycortiscostérone dans le traitement de la maladie d'Addison.

HISTORIQUE

C'est en 1855 que Thomas ADDISON, du Saint-James Hospital de Londres, décrivit un syndrome caractérisé par « une asthénie, des troubles cardio-vasculaires, des troubles digestifs, une pigmentation diffuse et noirâtre de la peau, d'où le nom de maladie bronzée. La mort survenait au milieu de convulsions et dans l'hypothermie ».

A l'origine de ce syndrome, l'on retrouvait, disait l'auteur, une tuberculose bilatérale des capsules surrénales.

La description d'ADDISON fut le point de départ de toute une série de travaux expérimentaux et biologiques, s'échelonnant sur des années, qui sont à la

base du traitement rationnel de la maladie qui porte son nom.

Les expériences d'organo-privation ayant prouvé surabondamment que la glande surrénale est indispensable à la vie et que la greffe de glande surrénale à un animal qui vient d'en être privé empêche la mort, la conception d'une fonction endocrinienne de ces glandes se trouve confirmée *ipso-facto*.

Mais à quoi, à quel principe fallait-il accorder ce rôle fondamental joué par les tissus surrénaux ?

A la suite de la découverte de l'adrénaline en 1901, par TAKAMINE, on crut longtemps à la toute-puissance de cette base azotée, née dans la médullo-surrénale. On dut bientôt renoncer à cet espoir : l'adrénaline, quoique douée de propriétés physiologiques remarquables, n'était manifestement qu'un palliatif, elle corrigeait temporairement l'hypotension, mais n'empêchait pas l'évolution finale de la maladie. De même, elle ne prolongeait pas sensiblement la survie des animaux surrénalectomisés.

Il y avait donc autre chose en cause.

On se tourna vers le cortex surrénalien que l'on soumit à toutes sortes d'extractions et de purifications, en vue d'y trouver une ou plusieurs hormones dont l'influence fut nécessaire et suffisante pour compenser les troubles nés de la surrénalectomie.

C'est ainsi qu'après de longs efforts, HARTMANN puis SWINGLE, PFEIFFER (1929), et enfin KENDALL décriront et isolèrent un extrait cortical très concentré, très actif, qui était la cortine.

KENDALL en donna même une étude chimique et une formule approximative d'où l'on put conclure que cette cortine devait être un Stérol dont la formule brute se rapprochait de celles des hormones sexuelles déjà connues.

Ces deux hormones sont sécrétées par deux portions de surrénales histologiquement et embryologiquement distinctes.

La médullaire, d'origine ectodermique, provient des mêmes ébauches embryonnaires que les ganglions du système sympathique avec lequel elle reste d'ailleurs liée par une riche innervation, elle déverse dans le sang l'adrénaline.

La corticale, d'origine mésodermique prend naissance aux dépens de l'épithélium péritonéal, à la face interne du corps de Wolf.

HOUSSAY, de Buenos-Ayres (1923), et LEWIS provoquent la mort du chien par destruction du cortex. Un huitième de cortex surrénal laissé en place maintenait l'animal en vie.

L'importance vitale du cortex surrénal était ainsi démontré.

ACTION PHYSIOLOGIQUE

La cortico-surrénale joue un rôle considérable dans le métabolisme de l'eau et dans celui des ions sodium et potassium. Ce fait a été mis en évidence par les travaux des divers auteurs américains (LOEB, HARROP, GROLLMANN et leurs collaborateurs).

Sa première fonction est de régler l'équilibre des ions sodium-potassium dans l'organisme. La surrénalectomie engendre, en effet, une série de perturbations de cet équilibre. Le chlore et le sodium sont éliminés en excès par les urines. Leur excrétion est doublée ou triplée par rapport à l'élimination normale. Pour certains auteurs, ce serait là le phénomène initial. Ils diminuent de ce fait dans le sang. Selon BAUMANN et KURLAND, la chlorémie diminue de 9 % et la natrémie de 13 %.

Les phénomènes opposés à ceux que nous venons de signaler pour le sodium se reproduisent pour le potassium.

Ces perturbations en entraînent d'autres concernant l'eau.

La capsulectomie s'accompagne d'une déshydratation considérable du sang déterminant une diminution de son volume de 40 à 50 %. Une partie de l'eau est

éliminée par les urines et une autre, d'après les recherches de SWINGLE et HARROP, se fixe dans les tissus, plus exactement dans les cellules.

Notons la différence fondamentale qui existe entre la maladie humaine et la maladie expérimentale, car cette dernière provient de l'ablation totale des deux surrénales, alors que les lésions addisonniennes sont toujours partielles, progressives, lentes dans leur évolution et qu'elles peuvent ainsi laisser s'établir des mécanismes compensateurs.

Il est facile de concevoir la portée que pourrait avoir sur la thérapeutique la réalisation d'une substance chimique synthétique jouissant de toutes les propriétés de la cortine. Or, cela est aujourd'hui chose faite (page 21).

PRÉSENTATION CHIMIQUE DES HORMONES CORTICO-SURRÉNALES

Parmi les progrès accomplis par la biochimie moderne sur le terrain des vitamines et des hormones, il faut faire une large part à ceux qui ont permis d'élucider la structure des hormones surrénales.

Bien entendu, on s'ingénia à cette synthèse avec d'autant plus de conviction et d'enthousiasme qu'on était parvenu à ce résultat pour l'hormone mâle et pour la progestérone qui lui étaient chimiquement voisines, comme nous le montre leur formule (p. 20).

Le premier mémoire d'ADDISON est daté de 1849; il n'y a cependant qu'une dizaine d'années que l'on sait isoler du cortex des extraits actifs et c'est depuis 1936 seulement que l'on a pu identifier et synthétiser les hormones cristallisées qu'ils renferment.

Certes, dès 1928 HARTMANN avait obtenu un extrait, la « Cortine » qui paraissait prolonger notablement la vue de certains animaux surrénalectomisés, mais jusqu'aux travaux de SWINGLE et PFIFFNER en 1930, il était impossible d'affirmer avec sécurité l'existence d'une ou de plusieurs hormones corticales.

Notre ignorance à ce sujet s'explique par les raisons suivantes : l'imperfection des méthodes chimiques d'extraction, l'absence totale de renseignements sur la nature chimique du ou des corps actifs et surtout par les difficultés d'interprétation des symptômes observés.

Comme pour les hormones génitales, les progrès ont été rapides lorsque des tests biologiques convenables ont permis une expérimentation physiologique plus facile et plus rapide.

En outre, nos connaissances en chimie et les progrès des méthodes microchimiques d'analyse et de séparation ont permis de fractionner efficacement les extraits et d'identifier les fractions isolées.

L'isolement des substances chimiquement définies a eu pour point de départ les extraits actifs de SWINGLE et PFIFFNER.

Ce travail a été l'œuvre de trois groupes indépendants de chercheurs et de leurs collaborateurs : KENDALL d'une part, WINTERSTEINER et PFIFFNER d'autre part et surtout REICHSTEIN, à Zurich.

Ces chimistes obtinrent les premières purifications en se basant sur la propriété des fractions actives d'être à la fois solubles dans l'eau et dans les solvants organiques, propriété en relation avec le nombre de fonctions alcooliques qu'elles possèdent. Après traitement et extractions successives à l'éther de pétrole, alcool aqueux, hexane, on élimine les diverses impuretés, puis on filtre sur charbon actif pour enlever l'adrénaline.

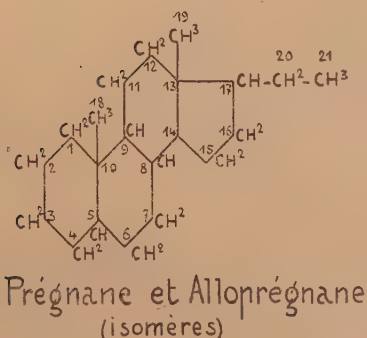
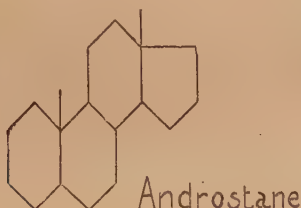
Ainsi, à partir de 100 kilogrammes de surrénale totale on peut concentrer l'activité dans un résidu de 0 gr. 97. Comme pour les hormones génitales, c'est la découverte par GIRARD et SANDULESCO de leur réactif spécifique des cétones qui allait permettre à REICHSTEIN et à WINTERSTEINER, à la suite de techniques extrêmement laborieuses, d'isoler une, puis toute une série de substances cristallisées.

A l'état actuel on connaît plus de vingt substances cristallisées et pures, isolées du cortex surrénal.

Elles appartiennent à plusieurs séries, différant toutes soit uniquement par le nombre d'atomes d'hydrogène et d'oxygène, soit aussi par le nombre d'atomes de carbone.

En même temps qu'ils isolaient tous ces corps, les mêmes auteurs en précisaient la constitution chi-

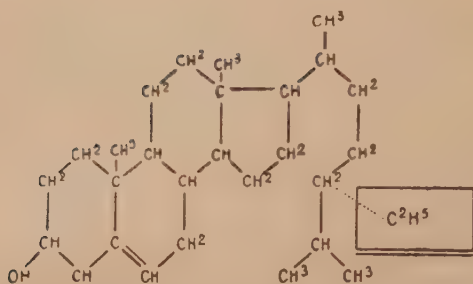
mique. Ils ont pu ainsi les rattacher au noyau fondamental de l'Androstane ou plus exactement de la Prégnane et de l'Alloprégnane (isomères).



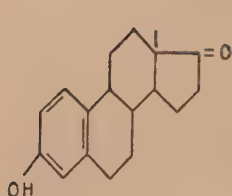
On peut actuellement avec KENDALL distinguer une fraction amorphe (Cortin fraction) et cinq stéroïdes cristallisés.

La corticostérone, la déhydrocorticostérone, l'hydroxy - 17 - Corticostérone, l'hydroxy - 17 - déhydro-11-Corticostérone et la désoxycorticostérone. Toutes ces hormones ont des caractères chimiques communs et à des degrés divers et de façon différente suppléent à la fonction du cortex.

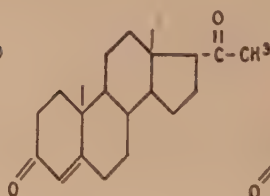
Nous avons rapproché à dessein les formules de la corticostérone et de la désoxycorticostérone de celles



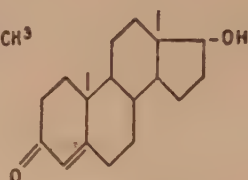
Cholestérol et Stigmastérol
(C²H⁵ en plus)



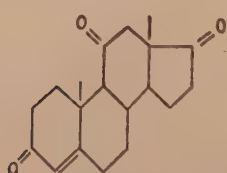
Oestrone



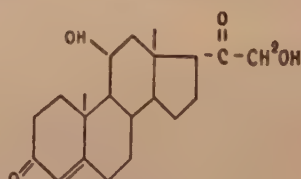
Progesterone



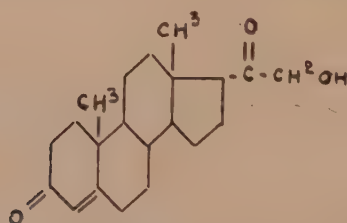
Testostérone



Adrénostérone



Corticostérone



Désoxycorticostérone

de la progestérone, de la tœstostérone, de l'œstrone et de l'adrénostérone pour bien montrer leur parenté chimique (page 20).

Après avoir élucidé la structure des hormones corticales il était naturel que l'on songeât, pour confirmer les résultats analytiques, à les reproduire par synthèse.

Nous savons que la désoxycorticostérone fait partie des hormones surrénales naturelles, puisqu'elle a été isolée des extraits corticaux par REICHSTEIN et VAN EUW où, d'ailleurs, elle n'existe qu'en assez petite quantité.

Elle ne diffère de la corticostérone également isolée du cortex que par l'absence d'un hydroxyle (OH) en 11.

Marguerite STEIGER et REICHSTEIN l'ont obtenu par synthèse dès 1937.

Ils l'ont réussi à partir des produits de dégradation du stigmastérol, Stérol de la graine de soja.

On part ainsi du squelette fondamental tétracyclique sur lequel il suffit de transposer la double liaison, de fixer la chaîne latérale appropriée en C_{17} et une fonction cétone en C_3 .

SYNTHÈSE DE L'ACÉTATE DE DÉSOXYCORTICOSTÉRONE.

La substance de départ est l'acide oxyétiocholénique qui se trouve parmi les acides carboxylés qui prennent naissance au cours de l'oxydation du cholestérol par l'acide chromique ou par dégradation du stigmastérol.

ISOLEMENT DE L'ACIDE OXYÉTIOCHOLÉNIQUE.

Le mélange des acides bruts est estérifié par le méthanol en présence d'acide sulfurique. On utilise la stabilité relative de l'ester oxyétiocholénique vis-à-vis des autres esters méthyliques formés. Le mélange des esters est traité pendant quelques instants par la potasse alcoolique bouillante.

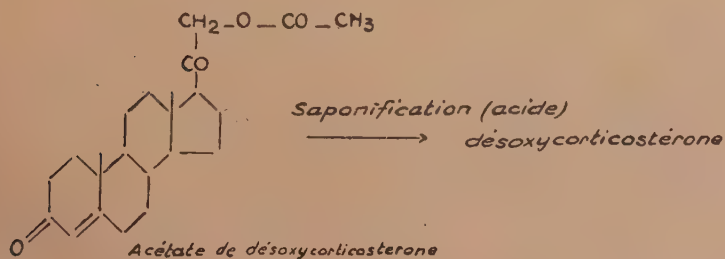
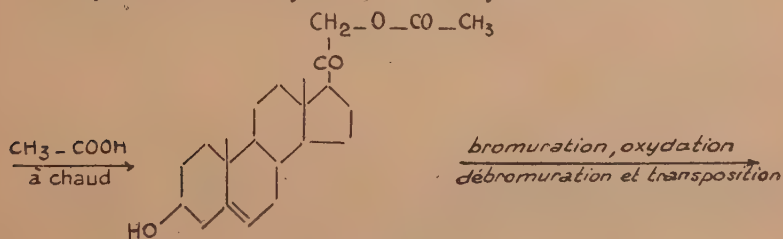
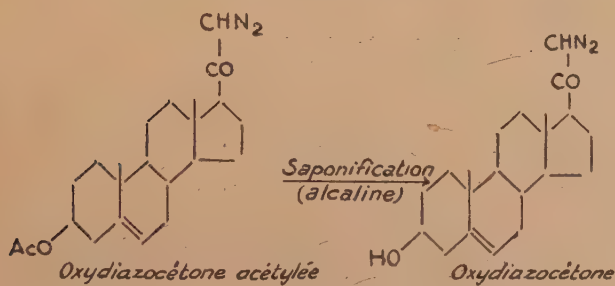
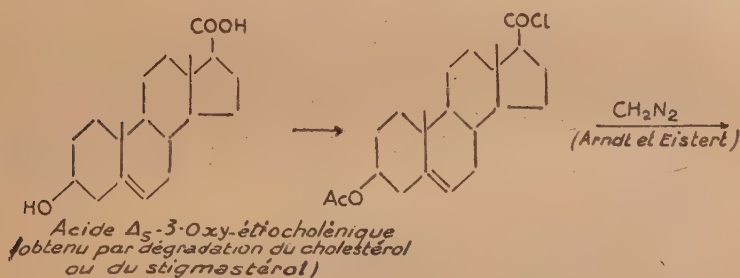
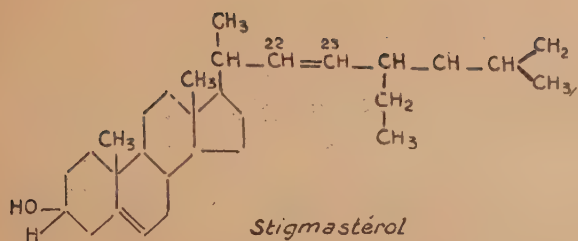
On neutralise, refroidit et extrait au chloroforme en présence d'un excès de lessive de soude. La plupart des acides stéroliques sont retenus à l'état de sels de sodium, tandis que l'ester méthylique oxyétiocholénique passe en solution chloroformique. La solution évaporée donne un résidu d'où le benzène permet de faire cristalliser l'ester cherché.

TRANSFORMATION DE L'ACIDE OXYÉTIOCHOLÉNIQUE EN ACÉTATE DE DÉSOXYCORTICOSTÉRONE.

L'acide obtenu par saponification alcaline de l'ester est acétylé en (3) et transformé en chlorure par le chlorure de thionyle.

Le chlorure de l'acide acétoxyétiocholénique est traité par le diazo-méthane. Il y a élimination d'acide chlorhydrique et formation de l'acétyl diazo-prégnénolone.

Ce corps subit une saponification alcaline qui libère la fonction alcool secondaire en (3). La diazo-prégnénolone obtenue est transformée en 19-acétoxy-prégnénolone par chauffage au sein de l'acide acétique purissime. Il y a dégagement d'azote.



Par déshydrogénation, par exemple par la méthode d'Oppenauer, on crée en (3) une fonction cétone, et la liaison éthylénique passe de 5-6 en 4-5. On a l'acétate de désoxycorticostérone ou acétate de $\Delta 4-5-3$ céto-21-oxy-prégnène-20-one.

Les processus se déroulent de la façon générale indiquée par le schéma (page 23).

On peut également l'obtenir à partir du cholestérol et nous pouvons établir grossièrement le schéma suivant :

Moelle animal = cholestérol très pur.

Ce cholestérol soumis à divers traitements chimiques successifs conduit à la corticostérone après passage par la pregnanolone.

D'après nos renseignements le rendement peut se traduire par :

Une tonne de moelle de bœuf = 1 kilogramme de cholestérol.

Un kilogramme de cholestérol = 1 gramme d'hormone (dont le prix actuel du milligramme est de 10 francs).

DU DOSAGE DES HORMONES CORTICO-SURRÉNALES PAR LES TESTS DE L'ACTIVITÉ PHYSIOLOGIQUE

Il est bien évident que les tests biologiques choisis pour étudier l'insuffisance corticale doivent faire appel à l'un ou à l'autre des symptômes principaux de cette insuffisance.

Mais comme ces symptômes sont complexes, parfois même mal précisés, ils interfèrent si souvent les uns sur les autres qu'il est difficile d'obtenir avec eux des résultats constants et sûrs.

L'exemple le plus net en est fourni par les tests de la survie.

Il semble évident puisque la surrénalectomie totale est presque toujours mortelle que l'on puisse baser sur la prolongation ou le maintien indéfini de la vie un test d'interprétation simple et non équivoque.

Mais l'accord sur « la durée de la survie » est loin d'exister. Il faut reconnaître qu'elle est influencée par de très nombreux facteurs physiologiques ou accidentels, les uns comme les autres inconnus : état de l'animal avant et après l'opération, régime alimentaire, présence de réserves d'hormones ou même de glandes accessoires qu'il est parfois impossible de découvrir, influence de l'œstrus, de la gravidité, des changements saisonniers, de la température, de l'exercice, etc...

Les principaux tests utilisés pour mesurer l'activité « cortico-surrénale » sont établis d'après la dose nécessaire, soit pour :

1° La survie du rat surrénalectomisé (CARTLAND et KUIZENGA).

2° Empêcher durant un temps donné les signes cliniques de l'insuffisance surrénale chez le chien et l'élévation de l'azote non protéique du plasma (Dog-test de SWINGLE et PFIFFNER).

3° Pour remédier à l'augmentation de la fatigabilité musculaire :

a) Contraction sous excitation électrique de la patte postérieure alourdie par un poids donné (expérience sur le rat privé d'une surrénale. Test d'EVERSE DE FRÉMERY), celui d'INGLE est très voisin.

b) Test de la nage. Mesure du temps que mettent à résister à l'immersion des rats lestés par un poids de deux grammes attaché à la queue (GAARENSTROM, WATERMANN et LAQUEUR).

4° Le professeur GIROUD a récemment proposé une microméthode basée sur la semi-contraction des chromatophores de Cyprin.

Voici les activités comparées des cinq substances actives principales (doses nécessaires pour obtenir un effet positif dans le test EVERSE DE FRÉMERY et INGLE).

Désoxycorticostérone	0,04 mmgr.
Corticostérone	0,5 à 1 mmgr.
Déhydrocorticostérone	2 mmgr.
Hydroxy-17-Corticostérone	1,5 à 1 mmgr.
Hydroxy-17-Déhydrocorticostérone .	2 mmgr.

RELATION ENTRE LA CONSTITUTION CHIMIQUE ET L'ACTION PHYSIOLOGIQUE

Tous les corps précédents sont des stérols.

Est-il possible, d'après leur structure chimique, de prévoir leur action physiologique ? Aucune loi ne nous permet encore de telles prévisions.

En pharmacodynamie nous avons un bel exemple de formules chimiques développées offrant une grande parenté dans l'adrénaline et l'éphédrine et qui tous les deux offrent également une certaine parenté physiologique.

Un simple coup d'œil sur les formules de la désoxycorticostérone et de la progestérone nous montre leur grande ressemblance architecturale. Or, la désoxycorticostérone possède à un certain degré les propriétés de l'hormone de la gestation. Son action sur la muqueuse utérine serait comparable à celle de la progestérone.

COURRIER, entre autres, a montré que chez la lapine castrée la gestation pouvait être maintenue à la condition de donner des doses six fois supérieures aux doses suffisantes de progestérone.

Le dosage par les tests nous permet de tirer les règles suivantes :

1° La désoxycorticostérone étant la plus active, on peut admettre que la présence d'un atome d'oxygène en 11 abaisse l'activité.

2° La chaîne latérale $\text{CO-CH}_2\text{-OH}$ est fondamentale puisque la simple réduction du CO en CHOH fait disparaître l'efficacité et que la transformation de CH_2OH en CHO la diminue beaucoup. Nos connaissances sont encore trop incomplètes pour pouvoir établir dès maintenant une pharmacologie des hormones surrénales. On peut cependant espérer que des progrès rapides pourront être accomplis dans ce domaine. Après plusieurs essais, comme pour les anesthésiques locaux (stovaïne, novocaïne) qui font

souvent oublier la cocaïne, peut-être verrons-nous naître bientôt un corps plus spécifique et mieux doué que la désoxycorticostérone pour suppléer les surrénales dans la maladie d'Addison.

CORTICOSTERONE (1)

Constitution globale : $C^{21} H^{30} O^4$.

F. = 180 — 182 $[\alpha]$ D = + 23° 2.

La corticostérone fut la première hormone obtenue par KENDALL (substance B).

REICHSTEIN la prépara à l'état pur (substance H).

Elle assure la survie de l'animal mais à la condition que la dose soit assez importante.

Elle est peu efficace sur l'équilibre salin. Par contre, elle est très active sur le métabolisme des glucides.

D'après INGLE, son rôle sur les capacités de travail est bien marqué.

DESOXYCORTICOSTERONE

A. pour formule brute : $C^{21} H^{30} O^3$.

F. = 157 — 158° $[\alpha]_D^{20}$ 11 = + 170°.

Type d'hormone corticale, c'est un corps bien cristallisé (substance Q de REICHSTEIN) d'une activité toujours égale, alors que la cortine de SWINGLE et PFIFFNER avait une activité variable avec les échantillons.

(1) Possède une fonction cétone et une bande d'absorption dans l'ultra-violet à 240 m μ . L'oxydation chromique fournit un acide en C^{20} et non une cétone.

On peut utiliser la désoxycorticostérone soit directement, soit sous forme d'acétate ou de propionate, dissoute dans l'huile de sésame ou d'arachide.

Son activité vitale est considérable, surtout sous forme d'ester (acétate) : 1 mmgr. chez le chien, 4-5 mmgr. chez l'homme suffisent à maintenir la vie.

Elle a peu d'action sur les glucides. Sur le travail prolongé (test d'INGLE) elle est peu efficace.

Son rôle fondamental est l'équilibration des sels et de l'eau. Elle est, selon KENDALL, de beaucoup la plus active, surtout sous forme d'acétate.

Sous son influence, chez l'animal surrénalectomisé le sodium et le chlore ne sont plus éliminés en excès par l'urine; leur teneur dans le sang se relève à la normale. Le sang se rehydrate.

Un excès d'hormone détermine même les phénomènes opposés.

L'élimination du chlore et du sodium cesse, ils s'accumulent dans le sang et les tissus et des œdèmes peuvent en résulter. En ce qui concerne le potassium, la désoxycorticostérone et surtout l'acétate est extrêmement efficace. Sous son influence, le potassium qui était retenu chez l'animal surrénalectomisé s'élimine normalement de nouveau et il diminue dans le sang.

Par de plus fortes doses, l'inverse se produit, comme l'a vu LOEB. Le potassium est éliminé en excès et sa teneur baisse dans le sang à tel point que des paralysies des extenseurs (tête et membres) peuvent s'en suivre.

THORN et FIROR, MAC CULLAGH et RAGAN, de GENNES ont vu que, employée à haute dose, elle détermine progressivement l'augmentation de la pression artérielle allant jusqu'à l'hypertension caractérisée avec tous ses dangers.

KUHLMANN, RAGAN, FERREBEE, ATCHLEY et LOEB ont observé chez le chien le même phénomène. Le fait que la désoxycorticostérone peut être facilement synthétisée a rendu possible son expérimentation sur une plus large échelle.

Elle a surtout permis de suppléer en thérapeutique les extraits corticaux. Ces extraits, obtenus à partir des surrénales d'animaux de boucherie, représentaient toutes les hormones corticales et remplaçaient intégralement le cortex surrénal. Leur prix était très élevé.

La désoxycorticostérone est moins chère.

Les diverses hormones corticales ont des propriétés communes. Toutefois en relation avec leurs différences secondaires de constitution, elles ont chacune une fonction élective.

Elles forment par leur réunion un ensemble fonctionnel qui représente toute la physiologie du cortex.

Néanmoins la désoxycorticostérone en possède assez les propriétés les plus fondamentales pour pouvoir les suppléer toutes pratiquement.

La science a donc réalisé là une découverte des plus précieuses.

Renseignements tirés par la clinique à la suite de l'emploi de l'acétate de désoxycorticostérone en injections dans la maladie d'Addison en France et à l'étranger

D'après les diverses publications, on peut conclure :

1° L'acétate de désoxycorticostérone en solution huileuse et par voie intra-musculaire a toujours paru, à condition d'employer les doses nécessaires et suffisantes, aussi fidèle dans ses résultats que l'insuline dans le traitement des grands diabètes.

2° Sa posologie doit être fixée pour chaque cas particulier en suivant l'évolution de la courbe de poids, de l'asthénie, des troubles digestifs, de la tension artérielle et de la pigmentation.

3° Dans l'ensemble, le traitement de la maladie d'Addison par la Cortine de synthèse amène, avec une bonne posologie et une durée suffisante, une disparition des symptômes et des troubles de la

maladie et une amélioration profonde de l'état général permettant la reprise d'une activité modérée.

4° Mais, hélas ! tout n'est pas parfait dans ce traitement remarquable et il faut reconnaître qu'il présente des accidents et des dangers. Il ne sera donc entrepris qu'avec beaucoup de discernement.

Ces accidents sont : les œdèmes et l'hypertension artérielle. FERREBEE, le premier, signala les œdèmes : ils vont de la simple bouffissure de la face jusqu'à l'anasarque et l'œdème aigu du poumon.

Il faut noter que ces accidents étaient survenus presque exclusivement chez des sujets présentant des tares physiques ou un âge avancé.

THORN et FIROR font ressortir que ces œdèmes correspondent presque toujours à l'association d'un régime hypersalé au traitement ou à une posologie trop forte. Ils insistent sur la nécessité de diminuer ou même de supprimer le sel dès l'apparition d'un peu d'œdème pré tibial.

Ces œdèmes témoignent de la rétention chlorurée sodique et de l'eau dans l'organisme. Ils peuvent se voir sans régime hypersalé (professeurs DONZELOT, JUSTIN-BESANÇON, MM. CACHERA et BARBIER). Dans ce cas ils sont donc bien la conséquence directe du traitement hormonal qui préside ainsi aux mouvements de l'eau dans l'organisme.

MM. R. CACHERA et P. BARBIER, étudiant ces mouvements de l'eau au cours du traitement hormonal de

la maladie d'Addison, aboutissent, comme les auteurs américains d'ailleurs, aux conclusions suivantes :

— Le poids baisse en partie par déshydratation, le volume sanguin diminue, la masse liquide interstitielle baisse également. Dès les premières injections ils notent, en même temps que la hausse rapide du poids, la dilution sanguine, l'augmentation de volume du sang circulant et un accroissement considérable des liquides interstitiels.

— L'arrêt du traitement entraîne une crise de diurèse riche en sodium.

— Sa reprise crée une seconde poussée d'élimination, pauvre en sodium mais riche en potassium et en urée.

— Les variations rapides du poids correspondent presque exclusivement aux mouvements de l'eau.

Aussi, c'est à juste titre que les Américains ont donné le nom de « Water and Salt hormone » à l'hormone cortico-surrénale, car elle semble bien présider aux mouvements de l'eau dans la maladie d'Addison.

Après ces constatations il est aisément concevable que son emploi en excès puisse expliquer certains œdèmes.

Les Américains expliquent les accidents d'hypertension artérielle par l'augmentation de la masse sanguine sous l'influence de la rétention du sodium et de l'eau. Cette hypothèse n'explique pas tous les cas et d'après certains auteurs français il faut reconnaître une action hormonale directe sur la tension.

Signalons que dans la maladie d'Addison, les perturbations du chimisme humoral sont plutôt discrètes, à part, peut-être, l'hypochlorémie plasmatique, qui serait le signe le moins inconstant avec l'hypercholestérolémie. Enfin ajoutons que LOEB donne l'hyperkaliémie comme signe constant.

La désoxycorticostérone n'est qu'une hormone de remplacement, d'action éphémère, et oblige à de fréquentes injections, jusqu'à deux par jour parfois.

Ainsi devant la difficulté de maintenir en permanence une concentration adéquate d'hormone dans l'organisme, les cliniciens se sont-ils orientés vers de nouvelles voies d'administration.

DEANESLY et PARKES firent, en 1937, les premiers essais d'implantation de substances cristallisées sous la peau. Ils démontrèrent qu'on peut ainsi obtenir un apport hormonal d'une durée de plusieurs mois pour l'ovaire et le testicule chez le rat.

Cette technique a été utilisée en clinique pour l'oestrone, la testostérone et la progestérone.

Des hormone sexuelles, la méthode a été étendue à l'acétate de désoxycorticostérone en comprimés chez le chien. THORN, ENGEL et EISENBERG signalent que l'insertion sous-cutanée de 2 comprimés d'environ 100 mmgr. chacun peut maintenir en bonne santé, pendant quatre mois ou davantage, des chiens surénalectomisés. BILLMANN et GRATHWOHL font les mêmes constatations.

Leurs études ont été appuyées par des recherches portant sur les métabolismes minéraux et ils ont constaté le maintien des taux normaux de sodium et de chlore dans le sérum.

En récupérant et en pesant les comprimés à intervalles variables, ils ont établi que l'utilisation quotidienne s'élève à 1 mmgr. de désoxycorticostérone, alors que la dose nécessaire pour obtenir un effet semblable est de 1 mmgr. 5 par voie sous-cutanée et en injection quotidienne.

Cette méthode très originale utilisée pour la première fois par THORN permet donc de réaliser chez les patients atteints de maladie d'Addison une thérapeutique substitutive continue.

Après les essais américains de THORN, nous assistons à des essais allemands (HÉNI), belges (LAMBERT).

STABILISATION

Leurs travaux nous apprennent que l'intérêt de la méthode peut être envisagé lorsque le malade est maintenu en bonne condition. On ne doit procéder à l'implantation qu'après un examen clinique approfondi permettant de préciser la dose quotidienne d'hormone nécessaire.

Cette surveillance clinique soigneuse de fixation de la dose demande un temps variable entre 4 et 8 semaines.

PRECAUTION

Avant de conclure à la stabilisation, il faut être certain que le malade n'est ni trop sensible, ni intolérant, car il ne faut pas perdre de vue que les comprimés échapperont désormais au médecin, on doit songer particulièrement à déceler le moindre œdème.

POSOLOGIE ET EQUIVALENCE

La stabilisation du sujet obtenue, il faut coordonner la dose injectée par voie intra-musculaire à la dose à implanter.

Les travaux de base sont ici les travaux américains, qui admettent qu'on doit greffer 125 mmgr. d'acétate de désoxycorticostérone pour chaque 1/2 mmgr. injecté par voie intra-musculaire comme dose d'entretien.

Or, l'hormone implantée semble de 30/100 plus active que par injection, on détermine la dose à implanter en conséquence et pour une durée de 10 mois.

DUREE D'ACTION

Ce stérol a une résorption très lente et l'efficacité des cristaux implantés dure de 9 à 12 mois.

L'implantation sous-cutanée est associée habituellement à une certaine quantité de chlorure de sodium par voie buccale. Ceci réduit considérablement le besoin en hormone et par conséquent le coût du traitement.

Ici, nous estimons indispensable d'attirer l'attention sur la nécessité de prendre une deuxième précaution : il faut laisser à l'organisme une certaine quantité de chlorure de sodium, suffisante pour constituer un volant régulateur, sur lequel on pourra éventuellement manœuvrer.

D'après les Américains et les récentes observations françaises, on doit en donner de 4 à 8 grammes.

MATERIEL D'IMPLANTATION

Comprimés ronds à faces légèrement bombées contenant 125 mmgr. de substance hormonale.

Ils doivent avoir deux qualités :

1° Etre suffisamment cohérents pour ne pas se désagréger;

2° Etre stériles, car les Addisoniens sont sensibles aux infections.

Cette stérilisation se fait à l'autoclave à 120° pendant 20 minutes.

PREPARATION DES COMPRIMÉS DE DESOXYCORTICOSTERONE ACETATE

Pour la confection d'un comprimé, on pèse, d'une part, 125 mmgr. d'acétate de désoxycorticostérone et 10 mmgr. de cholestérol d'autre part. On fait le mélange au mortier et on pulvérise le plus finement possible. La masse ainsi obtenue est mise dans un appareil spécial avec III gouttes du mélange suivant :

— Acide stéarique : 5.

— Ether sulfurique : 95.

Ce mélange permet d'obtenir un comprimé plus cohérent que l'acétone primitivement adopté. Les comprimés sont présentés en tubes scellés et stériles.

TECHNIQUE GENERALE D'IMPLANTATION

La meilleure région est la région dorsale et plus particulièrement la région sous-épineuse.

L'aseptie doit être rigoureuse en raison même de la susceptibilité des Addisoniens aux infections pyogènes.

Après anesthésie locale on fait une incision transverse de 3 à 7 cm. de long. Puis pratiquer dans le tissu graisseux sous-cutané un certain nombre de petits tunnels. Ceux-ci s'irradient en toutes directions depuis les lèvres de l'incision à 4 cm. de profondeur moyenne.

Après hémostase, écarter au moyen d'un dilateur nasal chaque ouverture du tissu graisseux suffisamment pour permettre au cristal de migrer vers le fond de la poche sans qu'on ait à forcer. Ceci est important, car si l'ouverture est trop étroite, l'opérateur peut abîmer le cristal lorsqu'il essaie de l'insérer.

Si l'on veut pouvoir repérer ensuite un cristal en particulier, il suffit d'attacher à ce cristal une agrafe d'argent à l'aide d'un fil fin. M. DE GENNES suggère d'incorporer aux greffons une substance opaque qui permette l'extirpation de l'un ou de plusieurs d'entre eux en cas d'excès.

L'examen d'un comprimé désimplanté fait à l'étranger, d'une part (HÉNI), et par nous, au bout de 96 jours d'implantation, a montré une mince cuticule fibro-sanguinolente, une riche vascularisation et une réaction scléreuse du tissu cellulaire adjacent.

Toute une étude sur l'animal a abouti à démontrer que la vitesse de résorption du comprimé implanté est :

- 1° Lente, progressive, régulière;
- 2° Indépendante de la dose implantée;
- 3° Elle est fonction du sujet et surtout de l'hormone greffée.

Le traitement de la maladie d'ADDISON par implantation sous-cutanée des cortines de synthèse employé pour la première fois par THORN, l'a été ensuite par HÉNI, LAMBERT, BILLMANN et GRATHWOHL, MAC CULLAGH, DRYERRE. Tous reconnaissent que le principal danger est l'œdème. Toutefois, LAMBERT signale que ces accidents étaient survenus presque exclusivement chez des malades présentant des tares physiques ou un âge avancé.

Du point de vue expérimental, jusqu'à présent, aucune hyper-implantation n'a été pratiquée. Nous nous permettons de suggérer qu'il serait intéressant, par exemple, d'écraser un comprimé chez le chien greffé et d'essayer d'en tirer la conduite à tenir au cas d'un pareil accident en clinique.

Avant de passer aux observations françaises, il y a lieu de noter les recommandations suivantes faites par THORN en cas de surdosage manifeste.

Avant d'enlever les comprimés, il est possible :

1° de supprimer la médication chlorurée;

2° d'assurer un régime pauvre en chlorure;

3° d'administrer du potassium (20-40 cc. d'une solution à 10 % de citrate de potassium) dans un jus de fruit, deux ou trois fois par jour, et de prescrire un régime riche en potassium (bananes, pruneaux, raisins).

Mais si les précautions préliminaires à l'implantation ont été prises soigneusement, sur une période de 4 à 6 semaines, il est rare d'aboutir à un excès d'hormone.

OBSERVATIONS

I^{re} OBSERVATION FRANÇAISE

Malade présentée à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, par MM. BARIÉTY, A. HANAUT, L. LEGER, H. BRICAIRE et L. GOUGEROT.

M^{me} Le Dil... (Philomène), âgée de 39 ans, ouvrière dans la métallurgie, entre à l'Hôtel-Dieu, salle Saint-Louis, n° 35, le 4 septembre 1941.

Elle présente une maladie d'Addison typique et grave et le diagnostic est évident.

Histoire de la maladie. — Le début a été progressif.

C'est au cours de l'exode en juin 1940 qu'elle fait à bicyclette que son attention a été attirée par une pigmentation sépia. Elle met tout d'abord cette pigmentation sur le compte du soleil. Mais ce hâle loin de s'atténuer va s'intensifier les mois suivants.

Elle n'a constaté aucun trouble jusqu'en juin 1941. A cette date on note la suppression des règles, la chute des cheveux et des sourcils.

Le 11 août 1941, après une promenade à bicyclette, elle présente des accidents aigus : asthénie intense, vomissements, prostration.

Elle doit ensuite s'aliter et ne se lève que pour venir consulter, le 2 septembre 1941.

Antécédents. — Une fausse couche de trois mois, spontanée et rien d'autre.

Examen à l'entrée, le 4 septembre :

Pigmentation intense des téguments et des muqueuses, notamment de la muqueuse jugale et linguale.

Asthénie profonde avec fatigabilité extrême. Anorexie et nausées.

Pression artérielle effondrée et pratiquement imperceptible le premier jour.

Le 5 septembre 1941. — Radiographie pulmonaire : Image thoracique normale.

Radiographie des régions lombaires : Ne montre pas de calcification.

Examen du sang :

Urée	0 gr. 35
Sucre	0 gr. 89
Chlore globulaire	1 gr. 40
Chlore plâsmatique	3 gr. 12
Chl. globulaire	
Rapport —————	0,45
Chl. plasmatique	
Réserve alcaline	45

Formule sanguine :

Hématies	2.960.000
Leucocytes	3.400.
Polynucléaires	39 %
Eosinophiles	4,5 %
Monocytes	10 %
Lymphocytes	45 %

Traitement. — La malade a reçu :

1° Des injections I. M. d'acétate de désoxycorticos-térone de 5 mmgr. le 5 septembre, 10 mmgr. du 6 au

16, 15 mmgr. du 17 au 20. Ensuite on ramène la dose à 10 mmgr. du 21 septembre au 20 novembre.

2° 20 cmc. de sérum salé hypertonique et 20 cmc. de sérum sucré hypertonique du 5 au 19 septembre.

3° 100 mmgr. d'acide l-ascorbique en injection du 5 septembre au 2 novembre.

Voyons comment s'est comportée la malade sous l'influence de cette thérapeutique :

On assiste à une véritable transformation de l'état général. A partir du 7 septembre, la malade se sent mieux et nous trouvons sa T. A. à 12-7, l'asthénie et les troubles digestifs ont disparu.

L'asthénie réapparaît le 15 et c'est pour cela qu'on porte la dose d'acétate de désoxycorticostérone à 15 milligrammes pendant quatre jours, du 17 au 20.

On note à cette époque un peu de bouffissure, le poids passe de 51 kg. 600 à l'entrée à 54 kg. Il n'y a cependant pas d'oligurie. Pas de fatigabilité après huit essais successifs au dynamomètre. Le 20 septembre le test d'Aldrich de la boule d'œdème donne les résultats suivants :

Bras g. et d.	33 minutes
Cuisse g. et d.	45 —
Abdomen	45 —
Le témoin	75 — partout.

Du 22 au 28, on pratique différents dosages biologiques :

Phosphore minéral (exprimé en P) : 29 mmgr.; sodium : 3 gr. 32; potassium : 0 gr. III.

Au début d'octobre, cessation de la chute des cheveux et des sourcils. La tension artérielle après avoir

passé par 10-6 au début s'est élevée progressivement à 12-7, 15-8,5 pour se fixer enfin aux environs de 13-7.

La pigmentation a commencé à s'atténuer et on a observé un retour à la normale du temps de résorption de la boule d'œdème qui est passé de 33 minutes à une heure dix au bras et de 45 minutes à 60 minutes à la cuisse.

L'appétit est bon et les douleurs lombaires dont elle se plaignait en septembre ont disparu.

La diurèse aux environs d'un litre au début est passée à 1 litre 500 et même à 2 litres.

Le poids s'est maintenu du 17 septembre au 17 octobre entre 53 et 54 kgs.

La malade sort le 24 octobre 1941 et elle nous revient le 10 novembre 1941 en bon état.

On l'a mise au régime déchloruré et elle prend chaque jour 10 grammes de chlorure de sodium par voie buccale.

Le 13 novembre nous trouvons :

Natrémie	3 gr. 45
Kaliémie	0 gr. 17

En ce moment on observe le retour à la normale de trois éléments essentiels qui semblent intimement liés, à savoir :

La diurèse qui s'inscrit autour de 1 litre 500.

Le poids qui varie peu autour de 50 kgs.

Le test de la boule d'œdème qui est redevenu normal.

Devant l'amélioration constatée après le traitement de dix semaines, M. BARIÉTY considère la malade stabilisée tant au point de vue clinique que du point de vue biologique et il décide de pratiquer une implantation

de comprimés d'acétate de désoxycorticostérone dans le tissu cellulaire sous-cutané.

L'implantation a lieu le 20 novembre 1941. — Sous anesthésie locale on fait une incision au niveau de chaque région sous-épineuse. Avec un clamp rigide on creuse quatre tunnels en croix de 5 à 6 centimètres de long au fond desquels on place les comprimés : 8 de chaque côté, soit en tout 16 comprimés représentant au total 2 grammes d'acétate de désoxycorticostérone.

L'injection quotidienne par voie I. M. est arrêtée le 19 novembre.

Suites opératoires. — Pendant les sept jours qui ont suivi l'implantation on note un léger fléchissement de l'état général (fatigue, diarrhée, oligurie, baisse de poids). Mais, à partir du 27 novembre, la situation se rétablit brusquement. Tout se passe comme si, après une semaine d'adaptation difficile, la malade retrouvait brusquement tout le bénéfice du traitement hormonal.

Les règles supprimées depuis juin 1940 réapparaissent. Aucun autre médicament n'est prescrit. La ration alimentaire de sel est fixée à 10 grammes par jour.

La tension est à 13-7,5 et y demeure.

L'asthénie s'estompe et la malade récupère ses forces et sa bonne humeur.

Le 27 novembre, le poids se refixe à 50 kg. et la diurèse remonte à 1 litre 500.

Le 3 décembre, le test d'Aldrich est tout à fait normal.

La malade sort le 13 décembre 1941 pour rentrer chez elle.

Elle est suivie régulièrement.

Le 15 janvier 1942. — Bon état général. La T. A. est à 15,5-11. Depuis sa sortie, la moyenne de sa tension artérielle est de 15-10.

On sent très bien les comprimés à la palpation.

Ses règles ont été prolongées par de petits suintements.

Le 24 février 1942. — Elle rentre à l'Hôtel-Dieu une deuxième fois pour mise en observation : dosages divers et constatations du comportement des greffons.

L'état général est toujours bon, le poids est à 52 kg. 500 et sa tension artérielle est restée aux environs de 15,5-10.

Dans les derniers jours de janvier, la malade à deux ou trois reprises, a présenté la nuit quelques troubles hypoglycémiques (sensation de faim) guéris par un morceau de sucre.

Les règles ne sont pas survenues depuis fin décembre.

A noter au début de février une fatigue légère avec anorexie, cette sensation de fatigue physique et morale a duré une semaine environ et s'est terminée spontanément sans aucun traitement.

Examen du 24 février 1942. — Le poids est à 52 kilogram. 500.

La tension artérielle est à 16-8,5. L'auscultation du cœur est normale. Le pouls à 84. La pigmentation s'est nettement exagérée au niveau des mains et des autres parties découvertes.

A la fin de la matinée, on désimplante un comprimé dont la perte de poids a été de 50 mmgr. en 96 jours, soit une résorption de 0,52 mmgr. par jour, en admettant une résorption égale pour tous.

L'examen du comprimé a montré une cuticule fibro-sanguinolente, une riche vascularisation et une réaction scléreuse du tissu cellulaire adjacent.

Le 25 février 1942 :

Glycémie	0 gr. 92
Chlore globulaire	1 gr. 59
Chlore plasmatique	3 gr. 20
Chl. glob.	
Rapport —————	0 gr. 50
Chl. plasm.	
Natrémie	3 gr. 42
Kaliémie	0 gr. 15
Phosphore (exprimé en P)	0 gr. 052
Calcémie	105 mmgr. 6

La malade quitte de nouveau l'hôpital le 26 février pour rentrer chez elle avec une tension stabilisée autour de 16-9 et ne présente aucun trouble digestif.

En résumé, depuis le 15 janvier, on note seulement une augmentation de la pigmentation.

Enfin, deux mois plus tard, le 4 mai, lors d'une conférence à la Faculté de Médecine, M. BARIÉTY présente la malade en parfait état, seule la pigmentation subsiste assez intense.

Conclusion tirée par M. BARIÉTY.

1° La remarquable amélioration de cette maladie d'Addison grave par les injections I.M. de cortine synthétique est aujourd'hui une banalité après les résultats obtenus à l'étranger, après ceux qu'ont signalés M. DE GENNES d'une part et MM. DONZELOT, JUSTIN-BESANÇON, CACHERA et BARBIER d'autre part.

2° Il faut signaler l'intérêt que le test d'hydrophilie tissulaire paraît présenter, par sa simplicité clinique

pour apprécier l'amélioration du métabolisme hydrique sous l'influence de l'hormone corticale synthétique.

3° La quantité d'acétate de désoxycorticostérone à implanter a été calculée en s'inspirant des travaux américains qui admettent qu'il faut insérer 125 mmgr. pour chaque demi-milligramme de la ration d'entretien I.M. Ce dépôt assurerait l'équilibre pendant 9 à 10 mois. En fait, au cours de ces 10 mois notre malade traitée par l'injection I. M. quotidienne aurait reçu : 3 grammes d'hormone. Or, l'hormone synthétique administrée en comprimés sous-cutanés semble plus active que par injection intra-musculaire de 30 % environ. Nous avons donc fixé à 2 grammes, soit 16 comprimés de 125 mmgr. chaque; la dose d'acétate de désoxycorticostérone implantée sous la peau.

4° A noter que la semaine d'adaptation un peu difficile qui a suivi l'implantation n'aurait peut-être pas eu lieu si, durant ces quelques jours, l'on avait maintenu une certaine quantité de désoxycorticostérone par voie I. M. C'est d'ailleurs ce qu'a fait ultérieurement M. LOEPER, avec de très bons résultats.

II° OBSERVATION FRANÇAISE

Malade présentée à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, par MM. L. DE GENNES, D. MAHOUDEAU et M. LAUDAT.

M^{me} J... (Anne-Marie), infirmière, âgée de 37 ans, entre le 17 octobre 1941 dans le service de M. DE GENNES, à l'Hôpital Piccini.

Le début s'est fait en mai 1940 par une asthénie rapidement et progressivement croissante, devenant bien-

tôt si intense qu'elle cesse d'abord son travail, puis s'alite.

Peu après apparaissent des troubles digestifs, des vomissements abondants, répétés, survenant plusieurs fois par jour, des nausées plus fréquentes encore.

L'exode de juin 1940 amène la malade à la campagne et on prend sa pigmentation anormale pour une pigmentation actinique, cela d'autant plus que la mélanodermie est prédominante aux parties découvertes. A son retour, en août 1940, le tableau est caractéristique.

Asthénie.

Pigmentation intense des téguments.

Troubles digestifs persistants avec anorexie, apathie psychique et amaigrissement déjà important.

Elle consulte alors un médecin qui constate en outre une T. A. maxima à 7,5 et ordonne de l'extrait surrénal en injection I. M..

Ce traitement a une certaine efficacité sur les troubles digestifs, par contre l'asthénie persiste avec des variations et il n'y a aucune action sur la mélanodermie. En outre les règles cessent et l'amaigrissement s'accroît.

En mai 1941, c'est-à-dire un an après le début de ses troubles, la malade ayant perdu 18 kgs est hospitalisée à l'hôpital Tenon, dans le service de M. MARCHAL qui fait injecter 5 mmgr. d'acétate de désoxycorticotérone tous les deux jours. Ces injections sont continuées au même rythme et à la même dose depuis sa sortie de Tenon jusqu'à son entrée à Piccini.

Le résultat fut très bon.

En effet, l'asthénie s'atténue, la malade peut faire quelques travaux, reprend 7 kilogs en huit mois, mais présente encore de temps à autre des lipothymies et des crises d'asthénie accompagnées de sueurs.

Elle recouvre l'appétit, la mélanodermie au dire de la malade a régressé et les règles sont revenues.

Antécédents. — Aucun antécédent pleuro-pulmonaire.

Plusieurs radiographies pulmonaires, toutes normales.

L'examen de crachats à Tenon, pas de B. K.

A l'âge de 19 ans, appendicectomie sans séquelle.

L'année suivante, deux abcès froids du sternum, non ponctionnés, suivis de fistulisation et guéris par l'héliothérapie.

A son entrée à Piccini, la malade présente encore une mélanodermie très nette (7,5 à l'échelle colorimétrique de M. DE GENNES) occupant la région pigmentée, les régions normalement découvertes, les aréoles des seins. On observe de grosses taches pigmentaires sur les gencives et à la base de la langue.

La force musculaire est diminuée. La tension artérielle est à 11-7.

Les réflexes sont faibles.

La radiographie ne montre ni lésions pulmonaires, ni calcifications surrénales, mais on trouve au niveau du sternum deux cicatrices anciennes d'abcès froids.

Le poids est de 50 kilogrammes.

Le cœur est régulier et les bruits normaux mais un peu assourdis.

Il n'y a ni sucre, ni albumine dans les urines.

En résumé, il s'agit d'une maladie d'Addison typique d'origine vraisemblablement tuberculeuse, déjà nettement améliorée par de petites doses de cortine synthétique.

Après un arrêt de traitement de huit jours, l'exploration humorale faite par M. LAUDAT, montre dans

l'ensemble des chiffres peu différents des chiffres normaux.

Le 22 octobre, le traitement régulier est repris en injectant chaque jour 5 milligrammes de cortine de synthèse.

L'asthénie cède très vite, le poids remonte de 2 kgs, l'indice mélanodermique passe de 7,5 à 6, les troubles digestifs disparaissent.

Le 6 novembre, à la suite d'une émotion violente (décès d'une voisine de lit atteinte du même mal) et d'une angine avec trachéo-bronchite, nous voyons apparaître une poussée d'asthénie, de la fièvre et une chute de poids de 1 kg. 500. Tout de suite on porte la dose quotidienne de cortine de synthèse à 10 milligrammes et rapidement tout s'arrange.

Du 22 au 26 novembre, la malade stabilisée reçoit chaque jour 5 milligrammes de désoxycorticostérone acétate et 3 grammes de sel en plus de son alimentation.

On ne note aucune modification de poids, ni de la courbe des urines, ni œdème.

Le 28 novembre, après 48 heures de traitement poussé à 10 milligrammes par jour, la greffe hormonale est pratiquée dans le service du Professeur LEMAITRE, par M. GASTON.

Après anesthésie locale à la novocaïne, on fait une incision transversale de 3 à 5 centimètres de long, située selon la technique américaine un peu en dehors et en dessous de la pointe de l'omoplate gauche, puis on pratique à la curette, dans le tissu cellulaire, 6 petits tunnels disposés en éventail et l'on glisse dans chacun d'eux à l'aide d'une pince mousse une pastille plate fortement comprimée comportant 125 milligrammes d'acétate de désoxycorticostérone. Soit en tout 750 milli-

grammes d'hormone cristallisée. On ferme avec trois crins.

L'intervention est très bien supportée.

Cependant, par prudence, le lendemain, on injecte encore 5 milligrammes de syncortyl puis on cesse tout traitement.

Dans les jours qui suivent, on ne note aucun incident. La tension artérielle reste inchangée (11-7).

Le 1^{er} décembre au matin, on constate un peu d'œdème de la face localisé à la racine du nez, élargissant la base du nez, bridant les yeux.

Un examen systématique pour rechercher d'autres œdèmes est négatif.

Mais l'attention est attirée vers la courbe de poids qui s'élève à 54 kilogrammes deux jours après l'intervention avec un gain pondéral de 1 kg. 500 en même temps qu'apparaissent des œdèmes des paupières, des joues et des deux bases pulmonaires.

Après la suppression immédiate du sel supplémentaire, les œdèmes fondent et le poids s'abaisse à 52 kilogrammes.

On redonne le 6 décembre 3 grammes de sel par jour. On constate alors une stabilisation, le poids se fixe entre 52 et 53 kilogs, la diurèse entre 1 litre et 1 litre 250 avec une chlorurie aux environs de 10 grammes par 24 heures.

Les signes addisoniens continuent leur retraite plus rapide devant la résorption des greffes que devant les piqûres quotidiennes.

La mélanodermie s'abaisse au chiffre de 5 de l'échelle et devant l'amélioration générale, la malade est autorisée à quitter l'hôpital le 20 décembre 1941, en conservant le même régime.

Le 8 janvier 1942, la malade présente des signes alarmants. Les deux poumons sont encombrés de râles crépitants fins. La face est bouffie, les chevilles enflées, le poids s'est élevé progressivement à 53 kg. 400. La malade est améliorée par la morphine et les toni-cardiaques.

Le sel supplémentaire est supprimé, mais cette mesure se montre insuffisante puisque le 16 janvier 1942 M. DE GENNES est appelé d'urgence. Il trouve une malade pâle, bouffie d'œdème, assise sur une chaise, incapable de rester au lit, en proie à une dyspnée intense. Les deux champs pulmonaires sont envahis par une pluie de râles sous-crépitanants sans matité. La toux ramène une expectoration mousseuse abondante.

La tension est à 13,5-10. Le poids a encore fait une ascension et atteint le chiffre de 53 kg. 800.

La malade revient à l'hôpital le 18 janvier 1942 et soumise au régime déchloruré strict qui entraîne une débâcle d'urine et de chlorure de sodium. La dyspnée disparaît, le poids s'abaisse. Mais le 24 et le 25 il faut suspendre le régime déchloruré car, malgré la greffe permanente, on assiste à un retour des signes addisoniens, fatigue, nausées, amaigrissement de 4 kgs, baisse de la tension et tendance lipothymique.

On redonne à la malade une dose contrôlée de chlorures, 3 grammes par jour, avec lesquels elle sale ses aliments.

Dès lors tout rentre dans l'ordre, l'asthénie disparaît, la tension artérielle remonte.

Le 11 février 1942, nous notons la disparition complète de la pigmentation, à part deux petites taches punctiformes aux gencives. L'asthénie a cédé et la malade peut reprendre une existence modérément active.

Toutefois, la courbe de poids tend encore à baisser et doit indiquer une dose quotidienne de sel supérieure à 3 grammes pour obtenir une stabilisation parfaite.

La malade rentre chez elle le 14 février 1942.

L'électrocardiogramme pratiqué le 23 janvier en période d'œdème par M. ROYER DE VERICOURT montre un rythme sinusal, un très bas voltage, une onde P légèrement bifide en deuxième et troisième dérivation, une onde R empâtée dans sa branche ascendante et enfin une onde T négative dans les deux dernières dérivations.

Le 11 février, les œdèmes ayant disparu on trouve le même aspect de voltage réduit, de tachycardie sinusale. Mais la curviligne S T, avec inversion de T, est remplacée par un décalage inférieur de S T avec une onde T diphasique.

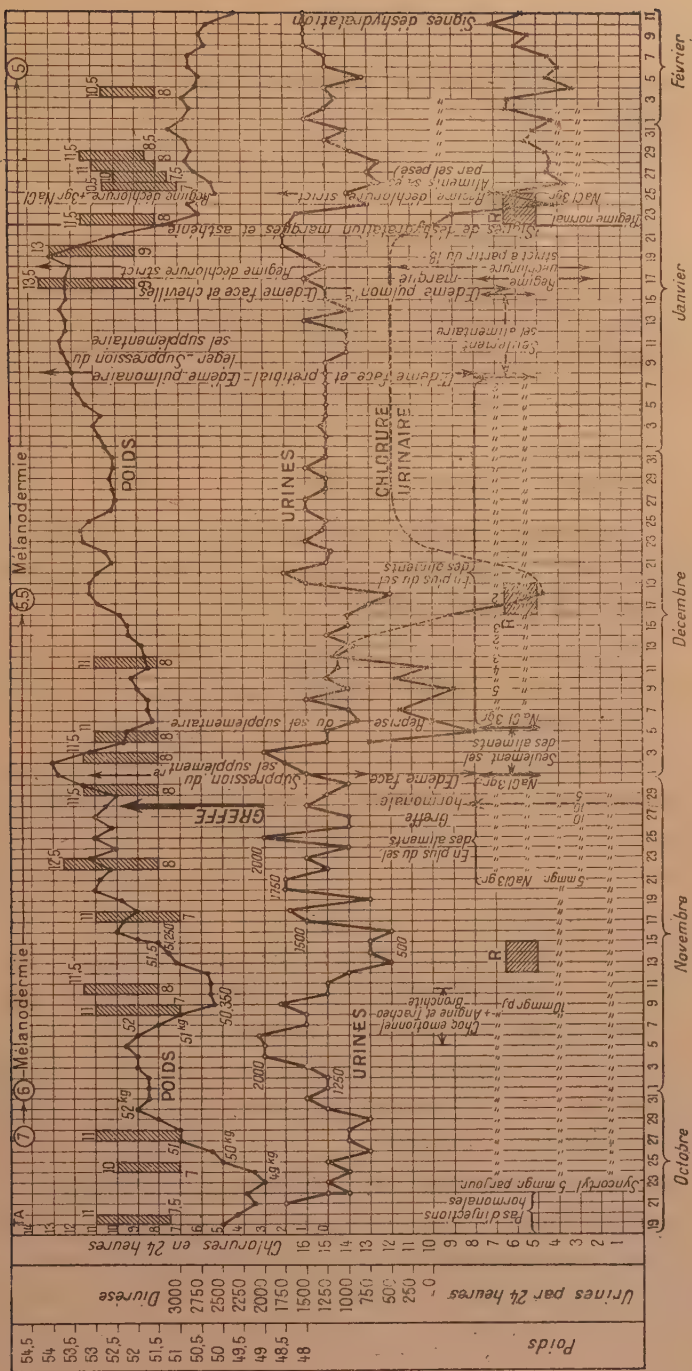
Des reversibilités de cet ordre, variant avec les œdèmes ont déjà été contrôlées dans les néphrites aiguës.

A noter enfin en lisant les courbes ci-jointes (page 55) que celle de la tension artérielle a suivi très étroitement celle du poids du malade et de ses éliminations hydrique et chlorurée et que la poussée d'hypertension relative observée, semble très liée à l'augmentation de la masse sanguine et de la rétention de l'eau.

21 avril. — La malade vaque aux besoins du ménage depuis sa sortie de l'hôpital et déclare qu'elle se trouve bien. Elle n'a plus présenté d'œdème.

De cette observation se dégagent les points instructifs suivants :

1° Les modifications du chimisme humoral ont été assez discrètes, mais se sont toutes faites dans le sens de l'amélioration parallèlement aux signes cliniques,



bien que la maladie ait déjà été traitée avant l'intervention.

C'est ainsi que la chlorémie plasmatique s'est accrue de 3 p 62 à 3 p 97.

Le chlore globulaire est passé de 1 gr. 91 à 2 gr. 09.

Le sodium sanguin s'est élevé malgré la dilution de sérum tandis que la Kaliémie s'abaissait de 0 gr. 183 à 0 gr. 174.

L'urée du sérum a baissé de 0 gr. 60 à 0 gr. 48.

Les lipides ont passé de 5 gr. 35 à 4 gr. 28 et le cholestérol de 1 gr. 61 à 1 gr. 20.

Il y a lieu de noter une faible augmentation du glutathion réduit : qui passe de 0,257 à 0,285 et une chute de glutathion oxydé de 0,057 à 0,024.

2° Bien que pour l'implantation la posologie soit restée au-dessous des chiffres indiqués par THORN et FIROR et par THADDEA, tout s'est passé comme si cette greffe avait créé pour la malade un excès d'apport hormonal puisqu'elle a provoqué des poussées d'œdèmes redoutables malgré un régime très discrètement hypersalé.

Ces accidents ont certes vite cédé au régime déchloruré absolu. Mais nous avons alors fait reparaître aussitôt les signes addisoniens. Le produit hormonal comme nous l'avons vu ailleurs présidant aux mouvements de l'eau dans l'organisme peut donner des œdèmes sans être associé en traitement au chlorure de sodium par action directe.

En ce qui concerne cette deuxième observation, il y a lieu de faire remarquer que les résultats éloignés sont très satisfaisants et dans la P. M. n° 25 du 30 avril 1942, page 327, M. DE GENNES écrit : « On doit revenir

de l'impression de pessimisme concernant les greffes qu'aurait pu faire naître la première communication dans la P. M. du 18-21 février 1942 ».

III^e OBSERVATION FRANÇAISE

Malade présentée à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, par MM. LOEPER, Fred SIGUIER et P. BOULENGER.

M. Dav... Maurice, électricien, âgé de 43 ans, entre à l'Hôpital Saint-Antoine, dans le service du Professeur LOEPER, le 1^{er} décembre 1941, pour une maladie d'Addison typique traitée par l'injection I. M. de 5 mmgr. de désoxycorticostérone, maladie qu'il ne peut plus soigner convenablement, à cause de la rareté du produit.

Début des accidents. — La maladie semble remonter au mois de mai 1939. A cette époque, le malade est encore particulièrement robuste, pesant 94 kilogs pour une taille de 1 m. 75.

Le début est marqué par des crises douloureuses (3 en trois mois) Il s'agit de douleurs à début brutal siégeant dans la région sous-hépatique sans irradiation particulière, mais très vive allant jusqu'à provoquer des larmes. Chaque fois, ces crises duraient quelques secondes, puis les douleurs disparaissaient complètement. A cette époque il eut aussi quelques vomissements et des sueurs abondantes.

En même temps, sa peau se pigmente très nettement.

D'août 1939 à janvier 1940, le malade a une période de parfaite santé.

A partir de cette date, il remarque une fatigabilité anormale.

En même temps apparaissent des vertiges, des malaises généraux, des troubles de la mémoire.

Au milieu de 1940, il revient à Paris frappé par la persistance de sa pigmentation et surtout par ses malaises généraux et son amaigrissement (13 kilogrammes d'août à juin 1940); il va consulter à Beaujon où rapidement, l'on fait le diagnostic de maladie d'Addison.

Le bilan fait alors donne les résultats suivants :

Le 1^{er} juin 1940 :

Urée	0 gr. 67
Chlore globulaire	1 gr. 81
Chlore plasmatique	3 gr. 62
Chl. globulaire	
Rapport ————— .	0,50
Chl. plasmatique	
Cholestérine	1 gr. 58
Glycémie	0 gr. 68
Glutathion	300 mmgr.
Réaction B. W. : négative.	

Il est hospitalisé à Beaujon du 1^{er} juin 1940 au 7 août 1940.

Durant deux mois et demi, il est soumis au traitement quotidien suivant :

XXX gouttes d'adrénaline au 1/1000 per os;

3 ampoules d'extrait cortico-surrénal en injection;

125 grammes de sirop de sucre.

Le 7 août il sort très amélioré :

Urée	0 gr. 35
Glycémie	0 gr. 72

Sa tension est à 10-7. Il prend deux mois de convalescence au bout desquels il peut reprendre son travail en continuant toujours ses injections d'extrait cortico-surrénal.

Cependant, la persistance d'une certaine asthénie et la difficulté où il se trouve pour poursuivre ses injections l'amènent à Saint-Antoine le 1^{er} décembre 1941, soit 16 mois après sa sortie de l'hôpital Beaujon.

Examen le 1^{er} décembre 1942. — On est en présence d'un homme robuste à musculature bien développée, pesant 77 kilogrammes, qui n'a aucune douleur particulière, mais par contre une asthénie assez marquée. Le fait essentiel est sa pigmentation absolument généralisée à tout le corps, mais elle prédomine sur le visage, sur certaines cicatrices et surtout sur les aréoles mamelonnaires et sur les organes génitaux externes.

Les muqueuses participent à la pigmentation, muqueuse du gland et surtout muqueuse de la bouche qui est parsemée de nombreuses taches ardoisées sur la face interne des joues et sur la voûte palatine.

Appareil cardio-vasculaire. — Cœur : normal.

La tension artérielle est à 10,5-7 à l'entrée. Mais au bout de six jours d'hospitalisation durant lesquels le malade n'est volontairement soumis à aucun traitement, elle tombera à 8-5 accompagnée d'une asthénie considérable.

Au point de vue génital, notons que l'appétit sexuel semble très émoussé depuis quelque temps.

Le reste de l'examen ne révèle aucune anomalie.

La radiographie pulmonaire est normale.

La radiographie des régions lombaires ne montre aucune calcification.

Les urines ne contiennent ni sucre ni albumine.

Evolution. — Jusqu'au 8 décembre 1941, le malade n'est soumis à aucun traitement.

A dater du 9, il reçoit uniquement 6 gr. de chlorure de sodium per os et 20 cmc. de sérum salé hypertonique en I. V. La tension artérielle remonte un peu et se maintient à 9-6, le malade se sent mieux.

Le 20 décembre 1941 le sel est supprimé et l'on administre chaque jour une injection I. M. de 5 mmgr. d'acétate de désoxycorticostérone. L'action de cette dose ne peut être précisée avec exactitude, car six jours après le début de ce traitement, le malade fait une angine diphtérique hautement fébrile qui s'accompagne d'albuminurie durant trois jours et qui conduit à pratiquer l'injection de 50.000 U. de sérum antidiphtérique.

En même temps, les doses de syncortyl sont augmentées à 20, puis à 40 mmgr. par jour. On y a adjoint la vitamine C en injection I. V. (0 gr. 50).

Au maximum de la fièvre, la tension artérielle s'abaisse à 7-4.

Les jours suivants, le même traitement est maintenu.

Le 3 janvier, à 12 heures, le malade présente brutalement un état de collapsus impressionnant : pouls imprenable, nausées et vomissements. Cet état survient en même temps que des accidents sériques caractérisés par une éruption urticarienne généralisée. On injecte alors aussitôt 1 mmgr. d'adrénaline I. V. qui améliore rapidement la situation.

Dans l'après-midi du 3, état sérieux, nausées, vomissements, douleurs au creux épigastrique, T. A. à 5-3, nouvelle injection I. V. de 2 mmgr. d'adrénaline et goutte à goutte.

Le lendemain, amélioration : T. A. 7,5-5. De nouveau 2 mmgr. d'adrénaline I. V. en injection lente.

L'état de collapsus n'est vraiment amélioré que le surlendemain où la tension artérielle atteint 11-7.

Il est remarquable que ces accidents de collapsus se soient produits alors que le malade recevait 50 mmgr. de syncortyl par jour et que seule l'adrénaline a donné l'impression de la juguler avec rapidité.

Dans les semaines qui suivent on observe un certain nombre de phénomènes :

1° Une élévation progressive de la T. A. qui de 9-5,5 à 9,5-6, chiffres moyens observés vers le 10 janvier, passe en 3 semaines à des taux de l'ordre de 13-7,5 et reste stable à ce chiffre bien que l'hormone corticale soit ramenée peu à peu de 50 mmgr. pro die à 5 mmgr. En même temps, absorption de 0 gr. 20 d'acide ascorbique et de 5 gr. de chlorure de sodium en plus de l'alimentation normale.

2° Une augmentation de la diurèse qui de 1 litre environ se met à osciller entre 2 et 3 litres.

3° Une diminution du poids qui, de 75 kg. 600 le 19 janvier descend à 72 kg. 500 le 22 février, d'où l'on serait tenté de conclure à une chute pondérale liée à une meilleure diurèse éliminant des œdèmes encore inapparents, diurèse elle-même en rapport avec l'élévation tensionnelle due au syncortyl, interprétation qui n'est peut-être pas tout à fait exacte.

4° Une augmentation du tonus très nette.

5° Quant à la mélanodermie il est difficile de juger ses variations, elle semble persister sans grand changement.

Au total, à la fin de février 1942, on peut considérer que le malade est équilibré avec la thérapeutique quotidienne suivante ;

Acétate de désoxycorticostérone : 5 mmgr.

Acide ascorbique : 0 gr. 20.

Chlorure de sodium : 5 gr. en sus de sa ration alimentaire.

C'est sur ces données qu'est basée l'implantation de comprimés d'acétate de désoxycorticostérone.

L'implantation est faite le 2 mars 1942 (Docteur HEPP).

Anesthésie locale et implantation au niveau de la fosse sous-épineuse dans 8 petits tunnels séparés, de 8 comprimés dosés à 125 mmgr. chaque, soit au total 1 gr. d'hormone.

L'intervention est parfaitement supportée et les suites opératoires négligeables.

Durant les cinq jours qui suivent l'on persiste à injecter quotidiennement 5 mmgr. de désoxycorticostérone en vue d'éviter le temps mort d'adaptation signalé par M. BARIÉTY dans le premier cas traité. Puis à dater du 7 mars, on suspend les injections de syncortyl et le malade sort quelques jours plus tard, le 14 mars, en parfait état de santé sans autre thérapeutique adjuvante que sa ration quotidienne de 0,20 d'acide ascorbique et de 5 de chlorure de sodium.

Revu régulièrement les semaines suivantes, il est toujours en bonne santé, il se sent bien, sa T. A. se maintient aux environs de 12-7.

Seule la mélanodermie ne subit pas de modification notable.

Il reprend son travail le 30 mars comme électricien dans une usine.

BILANS HUMORAUX.

1) - Avant tout traitement.

Sang : 2 décembre 1941 :

Hématies	4.280.000
Leucocytes	5.800
Hémoglobine	85 à 90 %

Formule leucocytaire :

Polynucléaires	68 %
Eosinophiles	2 %
Lymphocytes	27 %
Monocytes	3 %

5 décembre 1941 :

Urée	0 gr. 56	
Glycémie	1 gr. 18	épreuve d'hyperglycémie provoquée normale.
Cholestérine	1 gr. 43	
Chl. plasmatique .	3 gr. 81	
Soufre total	0 gr. 096	
Calcémie	93 mmgr.	
Kaliémie	144 mmgr.	

2) - Au cours du traitement par le sel seul. — 6 gr. per os plus 20 cmc. de sérum salé I. V. à 10 %, traitement commencé le 11 décembre 1941.

Sang : 16 décembre 1941 :

Urée	0 gr. 35
------------	----------

3) - Au cours du traitement par l'acétate de désocortico-stérone. — Au mois de février, alors que le sujet est stabilisé avec 10 mmgr. puis 5 mmgr. de syncortyl + 5 gr. de NaCl per os + acide ascorbique 0 gr. 20 per os.

Sang : le 15 février 1942 :

Glycémie	0 gr. 97
Kaliémie	197 mmgr. 7

Dans cette troisième observation, il y a lieu de faire remarquer que nous ne relevons aucun incident après l'implantation : nul œdème, aucune bouffée hypertensive, une courbe pondérale sans brusque accroissement un cœur sans défaillance témoignent de la parfaite tolérance de l'organisme.

Dans le domaine clinique les résultats obtenus sont réellement excellents, diminution de la fatigue au point de permettre à ce sujet d'assurer son métier et de faire à pied plusieurs kilomètres par jour. En outre, relèvement de la tension artérielle, reprise du tonus général, récupération des fonctions sexuelles, disparition des troubles digestifs, tout signe une véritable rénovation clinique, sauf en ce qui concerne la mélanodermie qui demeure inchangée.

Par contre, l'étude biologique de ce malade ne cadre pas toujours avec les enseignements de la tradition, notamment en ce qui concerne le chlore sanguin, la kaliémie et la chlorurie.

En achevant ce travail, nous apprenons par la *P. M.* n° 27, du 20 mai 1942, page 362, de nouveaux succès d'implantation obtenus par l'Ecole Lyonnaise.

Il s'agit de deux cas traités par greffe sous-cutanée de 5 comprimés de 50 mmgr. chacun, soit 250 milligrammes en tout d'acétate de désoxycorticostérone.

L'un de ces cas fut au bout de trois mois un beau succès, avec augmentation de poids de 5 kg. 500, une ascension de la tension artérielle de 9 à 12,5 et reprise d'une certaine activité.

L'autre, vieux de 40 jours, semble également favorable.

Les conditions actuelles ne nous permettent pas de fournir de plus amples détails.

CONCLUSIONS

1° Méthode générale permettant de réaliser en clinique ce que les physiologistes nous avaient appris à réaliser expérimentalement par la greffe, c'est-à-dire une résorption lente, progressive, continue et prolongée de l'hormone.

2° Elle s'applique aux cas de maladie d'Addison stabilisée depuis au moins 6 semaines par les injections intramusculaires de cortine synthétique.

3° Un problème important est celui de l'équivalence posologique en fonction de la dose de cortine injectée. Nous admettons actuellement comme dose d'implantation la quantité injectée quotidiennement pour la stabilisation multipliée par 300 jours (10 mois) diminuée de 30/100.

4° Les résultats dès maintenant observés sont :

Très bons : sur certains éléments du syndrome clinique (asthénie, tension artérielle, troubles digestifs).

Inconstants : sur la pigmentation.

Quant au *syndrome humoral* ses variations sont plus difficiles à apprécier. Il apparaît en effet beaucoup plus variable chez l'homme que dans l'insuffisance surrénale expérimentale.

5° Quelques accidents ont été signalés, notamment l'œdème pulmonaire. Mais ces accidents peuvent n'être que temporaires (cas de notre deuxième observation).

6° Pour les éviter ou les réduire au minimum, ne faire l'implantation que chez les malades ayant bien supporté les injections intramusculaires.

— Laisser une marge suffisante de chlorure de sodium pour constituer un volant régulateur (4 à 8 gr. par jour).

— Repérer au besoin, selon les procédés indiqués, un ou deux comprimés pour les extraire éventuellement.

— Enfin, pour éviter la période d'adaptation difficile, poursuivre les injections intramusculaires dans les premiers jours qui suivent l'implantation.

7° A la fin de la résorption on note l'apparition de quelques prodromes tels que les signes d'alarme suivants : diminution de l'appétit, baisse de la tension artérielle, démontrant ainsi la nécessité d'une réimplantation.

8° Les résultats déjà acquis permettent d'attribuer une grosse valeur à cette méthode. Mais les progrès de l'endocrinologie contemporaine ne nous autorisent pas, dès maintenant, à dire si une méthode plus souple ne devra pas lui être substituée, notamment l'administration perlinguale.

VU : *Le Doyen,*

A. BAUDOUIN.

VU : *Le Président de Thèse,*

LÆPER.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

Gilbert GIDEL.

BIBLIOGRAPHIE

- BARIÉTY (M.), HANAUT (A.), LÉGER, BRICAIRE (H.), et GOUGE-
ROT (L.). — Maladie d'Addison traitée par l'implantation
sous-cutanée de comprimés de désoxycorticostérone. (*Bull. et
Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, n° 32-33, du 12 déc. 1941,
p. 848).
- BILLMANN et GRATHWOHL. — « Sur l'action de l'implantation »
sous-cutanée de comprimés d'acétate de désoxycorticostérone
cristallisé chez les chiens sans capsules surrénales. (*Klin.
Woch.*, 1940, pp. 1.030-1.033).
- CACHERA (R.), BARBIER (P.). — Les mouvements de l'eau dans
la maladie d'Addison et au cours de son traitement hor-
monal. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, n° 17-18,
du 6 juin 1941, p. 499).
- CARLAND et KUIZENGA. — *Am. J. of Physiol.*, t. 117, de 1936,
p. 678.
- CLEGHORN (R.-A.), FOWLER (J.-L.), WENZEL (J.-S.). — « The
essay of desoxycorticosterone acetate in its use in the treat-
ment of Addison's disease ». (*J. clin. Investigation*, 18, 475
July 1939).
- CORNIL (L.) et SCHACHTER (M.). — « Une nouvelle méthode
d'endocrinothérapie : l'implantation sous-cutanée de compri-
més purs d'hormone ». (*Marseille Médical*, mai 1941, n° 7,
p. 30).
- COURRIER. — *Ann. d'Endocrin.*, 1939, t. I, p. 533.

DECOURT (J.) et GUILLAUMIN (Ch.-O.). — Etude humorale de 8 cas de Maladie d'Addison. (*P. M.*, n° 52, du 17 juin 1941, p. 656).

DE GENNES (L.), MAHOUDEAU (D.), TAVERNIER et VILA. — Maladie d'Addison : premiers essais et résultats d'une cortine de synthèse. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, n° 10, du 17 mars 1939.)

DE GENNES (L.). — Maladie d'Addison traitée par la désoxycorticostérone à doses très élevées et longtemps poursuivies. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, n° 5-6, du 14 février 1941.)

— Le traitement de la maladie d'Addison par les cortines de synthèse. (*La Semaine des Hôp. de Paris*, n° 23, du 1^{er} novembre 1941, p. 901.)

— Résultats éloignés d'une implantation sous-cutanée de désoxycorticostérone. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, séance plénière du 24 avril 1942, compte rendu in *Presse Médicale*, n° 25, du 30 avril 1942, p. 327).

DE GENNES (L.), MAHOUDEAU (D.) et LAUDAT (M.). — Le traitement de la maladie d'Addison par la cortine de synthèse. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, séance plénière des 7-8 novembre 1941, p. 19.)

— Maladie d'Addison traitée par la greffe sous-cutanée d'hormone de synthèse. Des avantages et des dangers de la méthode. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, n° 5-6, du 13 février 1942, p. 66.)

DONZELOT (E.), JUSTIN-BESANÇON (L.), CACHERA (R.), BARBIER (P.). — Effets cliniques et biologiques de l'acétate de désoxycorticostérone dans un cas de maladie d'Addison. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, n° 17-18, du 6 juin 1941, p. 492.)

DRYERRE (H.-W.). — Les effets de l'acétate de désoxycorticostérone et de la cortine sur l'élimination du sel dans la maladie d'Addison. (*Brit. Med. Jour.*, 13 mai 1938.)

DRYERRE (H.), DE GENNES (L.), HAMBURGER, HOLLIER, HUET (J.-A.), LAQUEUR-MARANON, MOINSON (L.), PARAF (J.), SAINTON (P.), SANDRAIL (M.), VARANGOT. — « Les traitements actuels de l'insuffisance cortico-surrénale et de ses complications ». (*La Vie Médicale*, n° 5, mai 1940, p. 131.)

Editorial. Désoxycorticostérone. (*Brit. Med. Jour.*, n° 4.088, du 13 mai 1939, p. 986.)

Editorial. Désoxycorticostérone. Voie d'introduction. (*Brit. Med. Journal*, n° 4.134, du 30 mars 1940, p. 533.)

EVERSE et DE FREMERY. — *Acta Brev. néer. Physiol.*, t. 2, de 1932, p. 152.

FERREBEE (J.-W.), RAGAN (Charles), ATCHLEY (D.-W.), LOEB (R. F.). — Desoxycorticosterone esters. Certain effects in the treatment of Addison's disease. (*J.A.M.A.*, 113, n° 19, du 4 novembre 1939, pp. 1.725-1.731.)

— A comparison of certain effects of desoxycorticosterone Acetate, corticosterone and cortical Extract in a Patient With Addison's Disease. (*Endocrinology*, 27 : 360, sept. 1940.)

GAARENSTROOM, WATERMAN et LAQUEUR. — *Act. brev. Neerl. Physiol.*, t. 7, 1937.

GIROUD (A.). — Les conditions de la fonction cortico-surrénalienne. Importance de l'acide ascorbique. (*Presse Médicale*, n° 82-83, du 23-26 octobre 1940.)

— Valeur fonctionnelle de la cortico-surrénale, sa mesure, ses conditions. (*La Semaine des Hôpitaux de Paris*, n° 23, du 1^{er} novembre 1941, p. 889.)

— Les hormones cortico-surrénales. Conférence à la Maison de la Chimie, Paris, le 20 octobre 1941.

- GORDON (E.-S.). — L'emploi de la désoxycorticostérone et de ses esters dans la maladie d'Addison. (*J.A.M.A.*, 114, n° 26, du 29 juin 1940, pp. 2549-2552.)
- HARROP (G.-A.) WEINSTEIN (A.) SOFFER (L.-J.) and TRESCHER (J.-H.). — *J.A.M.A.*, 100 : 1850, de 1933.
- HARVIER (P.), PERRAULT (P.). — La cortine de synthèse dans le traitement de la maladie d'Addison et les ressources thérapeutiques du cortex surrénal. (*Paris Médical*, n° 47-48, du 30 novembre 1941, p. 289.)
- HENI (F.). — Traitement de la Maladie d'Addison par l'implantation sous-cutanée d'acétate de désoxycorticostérone cristallisé. (*Klinische Woch.*, n° 6, du 8 février 1941, pp. 145-146.)
- INGLE (D.-J.). — The Work Performance, of adrenalectomized Rats treated with corticostérone and Chemically related compounds. (*Endocrinology*, 26, 472, March. 1940.)
- KENDALL. — *J. of Biol. Chem.*, 1940, t. 133, p. 18.
- LAMBERT (M.-P.). — Le traitement de la maladie d'Addison par l'implantation sous-cutanée de comprimés d'hormone synthétique. (*Bull. de l'Académie Royale de Médecine de Belgique*, VI° série, tome V, fascicule 2, de 1940, p. 146.)
- LEVY, SIMPSON (S.). — The use of synthetic desoxycorticosterone acetate in Addison's disease. (*Lancet* 2, 557, du 3 septembre 1938.)
- Discussion on recent developments in the treatment of Addison's disease. (*Proc. Roy. Soc. Med.*, 32, 685, décembre 1938.)
- LOEB (R.-F.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 30 : 808, de 1933.
- Implantation de cristaux. Adrenal cortex. Insufficiency. (*J.A.M.A.*, 116, n° 22, du 31 mai 1941, p. 2495.)
- LOEB (R.-F.), ATCHLEY (D.-W.) FERREBEE (J.-W.), RAGAN (Charles). — Observation on the effect of desoxycorticosterone esters and progesterone in Patients With Addison's disease (*Tr. A. Am. Physicians*, 54, 285, 1939.)

- LOEPER (M.), SIGUIER (Fred), BOULENGER (P.). — Résultats d'une implantation de désoxycorticostérone chez un Addisonien. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, du 8 mai 1942, compte rendu in *Presse Médicale*, n° 27, du 20 mai 1942.)
- MAC CULLAGH et RYAN (E.-S.). — L'usage de l'acétate de désoxycorticostérone dans la maladie d'Addison. (*J.A.M.A.*, 114, n° 26, du 29 juin 1940, pp. 2530-2537.)
- N. — Subcutaneous implantation of desoxycorticosterone. (*Lancet*, n° 6.036, du 6 mai 1939, p. 1054.)
- PALIARD, PLANCHU et DANJOU. — Trois cas de maladie d'Addison traités par l'acétate de désoxycorticostérone, l'un par les injections, les deux autres par implantation sous-cutanée de comprimés. (*Presse Méd.*, n° 27, du 20 mai 1942, p. 362.)
- RAVINA (A.) et VERRIEZ. — L'implantation sous-cutanée de comprimés d'hormone. (*P. M.*, 27-30 août 1941, p. 925.)
- REICHSTEIN. — *Helv. chem. Acta*, 1936, t. 19, p. 29.
- Chimie des cortins und Seiner Begleitstoff, Ergebniss d. vitamin and Horm. (*Worschr.*, 1938, pp. 1336-1370.)
- REICHSTEIN et VAN ENW. — *Helv. Chem. Acta*, 1938, t. 21, p. 1197.
- ROWNTREE (L.-J.). — L'augmentation de temps de survie dans la maladie d'Addison (*J.A.M.A.*, 114, n° 26, du 29 juin 1940, pp. 2526-2530.)
- SANNIE (M.-C.). — Les cortines de synthèse, les hormones du cortex surrénal, chimie et physiologie. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, séance plénière des 7-8 novembre 1941, p. 3.)
- SCHMIDT (P.). — Le déséquilibre hydrominéral dans la maladie d'Addison. (*Thèse Bordeaux*, 1940.)
- SOFER, ENGEL et OPPENHEIMER. — Cortine, Maladie d'Addison, implantation. (*J.A.M.A.*, 115, n° 22, du 30 novembre 1940, p. 1860.)

- STEIGER (Marg) and REICHSTEIN (T.). — Partial synthesis of crystallised Compound, With biological activity of adrenal cortical hormon. (*Nature London*, 29 mai 1937, pp. 139, 925, 926.)
- *Helv. chem. Acta*, t. 20, pp. 817, 1054 et 1164, de 1937.
- SWINGLE et PEIFFNER. — Cortical horm. of ad. gr. (*Proceed. Soc. exp. Biol. and. Med.*, février 1931, p. 510.) —
- *Jour. of biol. chem.*, t. 106, p. 639, de 1934.
- THADDEA. — *Klin. Woch.*, n° 50, du 13 décembre 1941, p. 1237.
- THORN (G.-W.), HOWARD (R.-P.), EMERSON-KENDALL (Jr), FIROZ (W.-M.). — Treatment of Addison's disease with pellets of crystalline adrenal cortical hormone (synthetic desoxycorticosterone acetate). Implanted subcutaneously ». (*Bull. Johns Hopkins. Hosp.* 64 May, pp. 339-365, de 1939.
- THORN (G.-W.), HOWARD (R.-P.), EMERSON-KENDALL (Jr.). — Treatment of Addison's disease With desoxycorticosterone acetate, a synthetic adrenal cortical hormone. Preliminary report. (*J. Clin. Investigation*, 18, 449, July 1939.)
- THORN (G.-W.), ENGEL (L.-L.) et EISENBERG (H.). — Treatment of Adrenal insuff. by means of sub cutaneous implants of pellets of desoxycorticosterone acetate. (*Bull. John. Hopkins. Hosp.*, 64, de 1939, pp. 155-165.)
- THORN (G.-W.) et WARFIELD FIROZ (M.). — Thérapeutique par l'acétate de desoxycorticostérone dans la maladie d'Addison. (*J.A.M.A.*, 114, n° 26, du 25 juin 1940, pp. 2517-2526.)
- VILA (R.). — La cortine dans le traitement de la maladie d'Addison. (*Thèse Paris*, 1939.)
- WARWICK (M.-H.), PARKES (A.-S.). — Absorption of Progesterone and desoxycorticosterone from tablets implanted subcutaneously. (*Lancet*, n° 6079, du 2 mars 1940, p. 406.)

TABLE DES MATIÈRES

Introduction.	11
Historique.	11
Action physiologique	15
Présentation chimique des hormones cortico-surrénales....	16
Du dosage des hormones cortico-surrénales par les tests de l'activité physiologique	24
Relation entre la constitution chimique et l'action physio- logique.	26
<i>Corticostérone.</i>	28
<i>Désoxycorticostérone.</i>	28
Renseignements tirés par la clinique à la suite de l'emploi de l'acétate de désoxycorticostérone en injections dans la maladie d'Addison en France et à l'étranger.....	31
<i>Stabilisation.</i>	35
<i>Précaution.</i>	36
<i>Posologie et équivalence.</i>	36
<i>Durée d'action</i>	36
<i>Matériel d'implantation</i>	37
<i>Préparation des comprimés de désoxycorticostérone</i> <i>acétate.</i>	37
<i>Technique générale d'implantation.</i>	38
Observations.	41
Conclusions.	65
Bibliographie.	69

IMPRIMERIE SPÉCIALE

DE LA

LIBRAIRIE ARNETTE

1000 1111